

DRUG COMPOSITION**Publication number:** JP2001403**Publication date:** 1990-01-05**Inventor:** KONDO NOBUO; KIKUCHI MASAHIRO; NAKAJIMA
TSUNETAKA; YAMAUCHI KOICHI; WATANABE
MASAHIRO**Applicant:** GREEN CROSS CORP**Classification:****- international:** A61K9/16; A61K9/107; A61K9/14; A61K9/19;
A61K47/14; A61K47/26; A61K47/34; A61K9/16;
A61K9/107; A61K9/14; A61K9/19; A61K47/14;
A61K47/26; A61K47/34; (IPC1-7): A61K9/107;
A61K9/16**- European:****Application number:** JP19880184253 19880722**Priority number(s):** JP19880184253 19880722; JP19880073852 19880328**Report a data error here****Abstract of JP2001403**

PURPOSE: To obtain a drug composition for administration of digestive organ system having improved absorption characteristics of slightly soluble drug by using the slightly soluble drug with an anionic surfactant and adjusting average particle diameter of the material in the case of formation of suspension state to a \leq a specific value. **CONSTITUTION:** A slightly soluble drug in a solid state at normal temperature, having ≤ 0.1 mg/ml solubility in a solvent (especially water) is ground in a solution containing a nonionic surfactant, preferably polyoxyethylene hardened castor oil, etc., as a dispersant, adjusted to ≤ 1 μ m average particle diameter, optionally further mixed with a nonionic surfactant such as sucrose fatty acid ester different from the dispersant and dried to give a drug composition for administration of digestive organ comprising a liquid or dried preparation containing the drug having excellent absorption characteristics from digestive organ.

Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide

⑫ 公開特許公報(A) 平2-1403

⑮ Int. Cl.⁵

識別記号

庁内整理番号

⑬ 公開 平成2年(1990)1月5日

A 61 K 9/107
9/16A 7417-4C
B 7417-4C

審査請求 未請求 請求項の数 3 (全5頁)

⑭ 発明の名称 医薬組成物

⑰ 特 願 昭63-184253

⑱ 出 願 昭63(1988)7月22日

優先権主張 ⑳ 昭63(1988)3月28日㉑ 日本(JP)㉒ 特願 昭63-73852

⑲ 発 明 者 近 藤 伸 夫 大阪府枚方市招提大谷2-1180-1 株式会社ミドリ十字
中央研究所内⑲ 発 明 者 菊 地 雅 裕 大阪府枚方市招提大谷2-1180-1 株式会社ミドリ十字
中央研究所内⑲ 発 明 者 中 島 常 隆 大阪府枚方市招提大谷2-1180-1 株式会社ミドリ十字
中央研究所内

⑲ 出 願 人 株式会社ミドリ十字 大阪府大阪市東区今橋1丁目15番地の1

⑲ 代 理 人 弁理士 高 島 一
最終頁に続く

明 細 書

項(1)記載の医薬組成物。

1. 発明の名称

医薬組成物

3. 発明の詳細な説明

(産業上の利用分野)

2. 特許請求の範囲

(1) 常温で固形状態であり、溶媒に対する溶解度が0.1mg/ml以下の難溶性薬物および非イオン系界面活性剤を含有する組成物であって、懸濁状態とした場合の平均粒子径が1μm以下に調整されてなることを特徴とする消化器官系投与用医薬組成物。

本発明は、難溶性薬物(特に、水難溶性薬物)を含有する消化器官系投与用医薬組成物に関する。特に、本発明は液状または乾燥製剤の態様である消化器官系投与用医薬組成物に関するものである。

(従来技術)

(2) 常温で固形状態であり、溶媒に対する溶解度が0.1mg/ml以下の難溶性薬物を、分散剤として非イオン系界面活性剤を添加した液中で粉砕し、その平均粒子径を1μm以下に調整してなることを特徴とする請求項(1)記載の液状医薬組成物。

難溶性薬物(特に、水難溶性薬物)の経消化器官系投与製剤を製造するための製剤化技術としては、従来非晶化、シクロデキストリン包接化、有機溶剤への溶解または懸濁、乾式粉砕による微粉化等が知られている。

(発明が解決しようとする課題)

(3) 常温で固形状態であり、溶媒に対する溶解度が0.1mg/ml以下の難溶性薬物を、分散剤として非イオン系界面活性剤を添加した液中で粉砕した後、さらに崩壊剤として非イオン系界面活性剤を添加し、乾燥してなることを特徴とする請求

しかし、難溶性薬物は上記の製剤化技術により必ずしも良好な消化管吸収性が得られるわけではなく、むしろそうでない場合が多い。それらの薬物は経口的に投与しても消化管等からの吸収効率が悪い。従って、経口投与によって十分なる薬理作用を発揮させるためには、その投与量を多くする

必要があり、大量投与による副作用等が危惧されている。

本発明の目的は、難溶性薬物の消化管からの吸収性に優れた医薬組成物を提供することである。

(課題を解決するための手段)

本発明者らは、難溶性薬物の消化管からの吸収性を高めることを目的として種々の検討を重ねた結果、難溶性薬物に特定の物質、即ち特定の分散剤を添加した組成物とし、かつ液体中での平均粒子径を $1\mu\text{m}$ 以下に調製した液状医薬組成物、さらには当該組成物に、さらに特定の崩壊剤を用いて調製された医薬組成物においては、当該難溶性薬物の消化管からの吸収性が改善されることを見出し本発明を完成した。

即ち、本発明は常温で固形状態であり、溶媒に対する溶解度が $0.1\text{mg}/\text{ml}$ 以下の難溶性薬物および非イオン系界面活性剤を含有する組成物であって、懸濁状態とした場合の平均粒子径が $1\mu\text{m}$ 以下に調製されてなることを特徴とする消化器官系投与用医薬組成物（特に、液状医薬組成物、就中

界面活性剤は、本発明の目的を達成しうる限り特に限定されるものではなく、医薬用の添加剤として使用可能なものであればよい。特にそのHLB値(Hydrophile Lipophile Balance)が3以上のものが好ましい。かかるものの具体例としては、たとえばポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール、ショ糖脂肪酸エステル、グリセリン脂肪酸エステル、ソルビタン脂肪酸エステル、プロピレングリコール脂肪酸エステル、ポリグリセリン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンソルビット脂肪酸エステル、ポリオキシエチレングリセリン脂肪酸エステル、ポリエチレングリコール脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンヒマシ油等が例示される。かかる非イオン系界面活性剤中、特に好ましくは、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール、ポリグリセリン脂肪酸エステルが用いられる。

本発明で使用される崩壊剤は、主として難溶性

水溶液状医薬組成物)であり、さらには上記組成物に加えて、所望により崩壊剤として非イオン系界面活性剤を含むことを特徴とする医薬組成物（特に、乾燥態様の医薬組成物）を提供するものである。

本発明の主成分である難溶性薬物は常温で固形状態であり、溶媒（特に水）に対する溶解度が $0.1\text{mg}/\text{ml}$ 以下の化合物をいい、好適にはクロラムフェニコール、グリセオフルビン、フェノチアジン、ニトロフラントイン、トルブタミド、ジゴキシン等の既知薬物が例示される。しかし、本発明で使用される難溶性薬物はこれらに限られるものではなく、上記程度の溶媒難溶性を示す薬物が広く使用される。

本発明の医薬組成物を調製する際、難溶性薬物は可及的に微細なものとすることが好ましく、本発明で使用される分散剤は難溶性薬物を液中で微細化するに際しての分散剤として機能するものである。

本発明で使用される分散剤としての非イオン系

薬物の乾燥製剤（特に、凍結乾燥製剤）の製粒性および製剤の崩壊性を高めるために配合される。

この崩壊剤としては、非イオン系界面活性剤が使用される。

崩壊剤としての非イオン系界面活性剤としては、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール、ショ糖脂肪酸エステル、グリセリン脂肪酸エステル、ソルビタン脂肪酸エステル、プロピレングリコール脂肪酸エステル、ポリグリセリン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンソルビット脂肪酸エステル、ポリオキシエチレングリセリン脂肪酸エステル、ポリエチレングリコール脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンヒマシ油等が例示される。

特に好ましくはショ糖脂肪酸エステルまたはポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコールが用いられる。

なお、分散剤としての非イオン系界面活性剤と崩壊剤としての非イオン系界面活性剤とは同一の

ものを兼用してもよいが別個のものを使用することが好ましい。たとえば、分散剤としてポリグリセリン脂肪酸エステル（たとえばデカグリセリンモノラウレート）、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油（たとえば、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60）を使用した場合には、崩壊剤としてショ糖脂肪酸エステルを使用することが好ましい。

本発明の液状医薬組成物は、通常次のようにして製造される。即ち、まず難溶性薬物を分散剤を添加した水中で粉碎する。粉碎は湿式粉碎によって実施することが好ましい。

湿式粉碎とは、被粉碎物を分散剤を含む液中でビーズ（特に、ガラスビーズ）と共に回転または振盪することにより粉碎する方法であり、ダイノミル（Willy A. Bochofen 社、KDL型）等の機械が用いられる。

粉碎時の液中における難溶性薬物の濃度は10～60w/v%であり、より好ましくは25～45w/v%である。分散剤としての非イオン系界面活性剤の濃度は、1～30w/v%、より好まし

ることができる。

また、本発明の組成物はさらに乾燥状態としてもよい。即ち、難溶性薬物を分散剤を添加した液中で平均粒子径1μm以下、好ましくは0.2～1.0μm（光散乱法）に粉碎した後に崩壊剤を添加して、その後乾燥処理することにより乾燥状態の製剤が調製される。乾燥処理は38℃以下で行うことが好ましく、好適には凍結または真空状態で行われる。

崩壊剤の濃度は1～90w/v%、好ましくは10～70w/v%である。

本発明の医薬組成物、就中液状製剤（乾燥製剤）は、例えば難溶性薬物：分散剤（：崩壊剤）＝1～70：1～30（：1～90）（重量比）、好ましくは、20～50：2～20（：10～70）（重量比）の組成比を有する。

本発明の医薬組成物は、常套手段によって液状製剤、乾燥製剤をさらに処理して、他の製剤として製剤化することができる。このような製剤としては、たとえば散剤、細粒剤、顆粒剤、カプセル

は2～20w/v%、さらに好ましくは3～10w/v%である。用いるガラスビーズのビーズ径は通常0.1～1.5mmであり、好ましくは0.25～0.5mmである。粉碎時間は、通常5～60分間程度である。

上記条件により湿式粉碎された組成物は、平均粒子径として1μm以下、好ましくは0.2～1.0μm（光散乱法）を有する。

湿式粉碎後、ガラスビーズが除去される。その際、好ましくは篩が使用される。

本発明で使用される液のうち、水性液としては、たとえば注射用蒸留水、生理的食塩水、その他消化器官系投与に適した水性液が用いられる。水以外にメタノール、エタノール、イソプロパノール、アセトン、酢酸エチル等が使用される。当該水以外の液としての条件は、薬物に対する溶解度が10mg/ml以下で、沸点（1気圧）が100℃以下であれば特に限定されない。

得られた液状の医薬組成物は、そのまま、または付加的な製剤化技術によって医薬として使用す

剤、錠剤等が挙げられる。

本発明の医薬組成物は、哺乳動物（たとえば、ヒト、ウマ、ウシ、イヌ、マウス、ラット等）に対して、通常経口的に消化器系に投与される。投与量は薬剤、症状、性別、体重、剤形、投与方法等によって変わりうる。

〔作用・効果〕

本発明の医薬組成物は難溶性薬物の消化管からの吸収性を顕著に改善するものである。特に乾燥製剤等の固形製剤にあっては、その製粒性、崩壊性、安定性ともに良好である。

従って、本発明によって難溶性薬物の投与量の軽減が可能となり、薬物服用時における患者の苦痛を軽減し、副作用の軽減がはかれる。

〔実験例・実施例〕

実験例1（血中濃度）

後記実施例1～3によって製造された本発明の製剤およびクロラムフェニコールの水性懸濁液を、それぞれ18時間絶食したウイスター系雄性ラット（体重200g）、1群2匹に、経口ゾンデに

より強制経口投与した（投与量：薬物として50mg/5ml/kg）。その後、経時的に頸静脈よりヘパリン採血（0.3ml）した。

得られた血液は、プラズマを分離し、アセトニトリルによる除蛋白後、逆相系カラム（Nova Pak C₁₈、5μ、3.9φ×150mm、日本ウォーターズ）を用いた高速液体クロマトグラフ法により各々の薬物を定量し、血中濃度曲線を作製した。

血中濃度曲線より台形公式を用いて曲線下面積を求め、AUC（Area Under the Curve）とした。それぞれの値は各ラット毎に求め、その平均値および幅を第1表に示した。

第1表

投与製剤	AUC (μg/ml·hr)
本発明製剤	
実施例1の製剤	10.36±4.38
実施例2の製剤	12.41±3.82
実施例3の製剤	11.78±2.98
クロラムフェニコール の水性懸濁液	3.28±0.25

ズを除去し、フェノチアジンの湿式粉砕製剤（平均粒子径0.6μm）を得た。

実施例3

実施例1の湿式粉砕製剤50mlにショ糖脂肪酸エステル（P1670、三菱化成食品社製）30gを加え、ドライアイス・メタノールで凍結後、24時間真空乾燥し、水を除去して凍結乾燥製剤を製造した。

実施例4

ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコールの代わりに、デカグリセリンモノラウレート（デカグリン1L、日光ケミカル社製）を使用し、ニトロフラントインを実施例1に準じて処理し、乾燥製剤を得た。

実施例5

トルブタミドを実施例1に準じて処理し、トルブタミド乾燥製剤を得た。

実施例6、7

ジゴキシンを実施例3または4に準じて処理し、ジゴキシンド乾燥製剤を得た。

実施例1

クロラムフェニコール（20g）を5w/v%ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール（プルロニックF68）水溶液50mlに懸濁し、ガラスビーズ（0.25～0.5mmφ）50gを使用し、ダイノミルによる湿式粉砕（3000rpm、45分間）を行った。粉砕終了後、篩にてガラスビーズを除去し、クロラムフェニコールの湿式粉砕製剤（平均粒子径0.4μm）を得た。

この液状製剤50mlにショ糖脂肪酸エステル（P1670、三菱化成食品社製）20gを加え、ドライアイス・メタノールで凍結後、24時間真空乾燥し、水を除去して凍結乾燥製剤を製造した。

実施例2

フェノチアジン（15g）を5w/v%ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール（プルロニックF68）水溶液50mlに懸濁し、ガラスビーズ（0.25～0.5mmφ）50gを使用し、ダイノミルによる湿式粉砕（3000rpm、45分間）を行った。粉砕終了後、篩にてガラスビ

第1頁の続き

⑫発 明 者 山 内 絃 一 大阪府枚方市招提大谷2-1180-1 株式会社ミドリ十字
中央研究所内

⑬発 明 者 渡 辺 正 弘 大阪府枚方市招提大谷2-1180-1 株式会社ミドリ十字
中央研究所内